ITEM 320 : MYÉLOME MULTIPLE

Myélome multiple = maladie de Kahler : hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux, envahissant la moelle hématopoïétique.
- 1 % des cancers, 10 % des hémopathies malignes, **5000 cas/an** en France, âge moyen = **65 ans** (très rare < 40 ans, pas chez l'enfant).
- Incidence augmentée avec l'âge.
- Maladie très polymorphe.
- FdR : radiations ionisantes, pesticides, benzène, état pré-myélomateux (MGUS).

DIAGNOSTIC POSITIF

- Forme habituelle : infiltration plasmocytaire médullaire + Ig monoclonales sériques et/ou urinaires + atteinte osseuse + cytopénie (principalement anémie centrale).

C

- **Patient asymptomatique** (20 %) : exploration d'une ↗ VS, d'une EPP anormale ou d'une protéinurie…
- **AEG,** sans fièvre (en dehors des épisodes infectieux).
- **Douleurs osseuses** (> 80 %) : habituellement du **squelette axial** (rachis, côtes, bassin), de rythme inflammatoire, permanentes & insomniantes.
- Autres manifestations osseuses : **fracture pathologique, tuméfaction osseuse** (plasmocytome).
- **Syndrome médullaire** : **anémie**, moins fréquemment **thrombopénie, neutropénie.**
- Complication inaugurale : . **Insuffisance rénale, hypercalcémie, complication osseuse** ou **infectieuse.**
  . Plus rarement : **compression médullaire, syndrome d'hyperviscosité.**

➞ Sans syndrome tumorale : sans splénomégalie, hépatomégalie ni ADP.

Bio

VS

- **VS très augmentée** (> 100 mm) dans 85 % des cas, parfois peu augmentée, voire normale (myélome multiple à chaînes légères, non excrétant/non sécrétant ou cryoglobuline précipitant à basse température).
- Attention : pas d'intérêt de la CRP ni dans le diagnostic ni dans le pronostic.

NFS

- **Anémie normocytaire, normochrome**, **arégénérative** : par infiltration plasmocytaire médullaire massive, insuffisance rénale, déficit relatif en EPO, cytokines anti-érythropoïétiques, hémodilution.
- Frottis sanguin : **rouleaux érythrocytaires.**
- **Leucopénie** et **thrombopénie** : rares, de mauvais pronostic (masse tumorale importante).
- **Plasmocytes circulant** : exceptionnel au diagnostic (**leucémie à plasmocyte** : 2 %).

Anomalie des protéines

- **Protidémie totale souvent élevée** avec **hypoalbuminémie.**
- **EPP** : **pic à base étroite** (80 %), correspondant à la présence d'une **protéine monoclonale** dans la zone des gammaglobulines (rarement en **β** (IgA) ou **α2**), associé à une **hypogammaglobulinémie.**

➞ Absence de pic : . **Myélome multiple à chaînes légères** : hypogammaglobulinémie souvent sévère.
. Plus rarement **myélome multiple non excrétant** ou **non sécrétant.**

- **Dosage pondéral des Ig** : ne doit plus complété l'EPP = il permettait d'apprécier l'hypogammaglobulinémie qui ne se mesure plus de cette façon depuis la mesure du composant monoclonal par intégration du pic à la base (hypogamma = total gamma – pic monoclonal).
- **Immunofixation** (typage de l'Ig monoclonale pour sa chaîne lourde et légère) :
  - **65 %** d'isotype IgG.
  - **15 %** à chaînes légères (κ ou λ).
  - **15 %** d'isotype IgA.
  - **5 %** de variants rares.

➞ L'isotype de la protéine monoclonale ne se modifie pas en cours d'évolution (suivi inutile).
- **Dosage des chaînes légères libres du sérum** : **κ** (2/3 des cas), **λ** (1/3 des cas) et **ratio κ/λ.**
- **Électrophorèse** et **immunofixation des protéines urinaires de 24 h** : protéinurie à chaînes légères dans 90 % des cas (ou **protéinurie de Bence-Jones** : précipite à 70 °C et se redissout à ébullition).

➞ La BU ne détecte pas les chaînes légères dans les urines.

Myélo-gramme

= Nécessaire au diagnostic : **infiltration médullaire plasmocytaire ≥ 10 %** des éléments nucléés.
- **Anomalies morphologiques = plasmocytes dystrophiques** (non indispensable au diagnostic) : cytoplasme très basophile, noyau ovalaire excentré.
- **Analyse cytogénétique** des plasmocytes (**caryotype, FISH**) = pronostic : **t(4 ;14), délétion 17p**.

➞ **Biopsie ostéomédullaire** nécessaire en cas de myélogramme non contributif/recommandée dans le bilan des plasmocytes supposés « solitaires » pour être certain d'écarter un excès de plasmocytes.

PC

Bilan initial

- Recherche de complications : **bilan rénal** (créatininémie et clairance de la créat), **calcémie.**
- Pronostic : **β2-microglobuline ++**, **albuminémie**, **LDH sérique.**

<table>
<tr><td rowspan="3">FORMES CLINIQUES</td><td rowspan="2">Bilan osseux</td><td colspan="2">- Bilan radiologique standard : crâne (F + P), rachis complet (F + P), bassin (F), thorax (F + P), grils costaux, humérus et fémurs (F) et de tout site douloureux.
➞ La radiologie standard n'est plus la référence, il sera préféré un TDM faible dose du corps entier non injecté.
- La scintigraphie osseuse n'a aucun intérêt (inhibition des ostéoblastes : aucune fixation).
- IRM rachis + bassin, voire IRM corps entier = meilleure visualisation des lésions (si Rx normales) et des complications médullaires (épidurite, rupture du mur vertébral postérieur…), permet d'observer les lésions prélytiques dans les MM asymptomatiques (indolent).
- TEP scanner : Recommandé au diagnostic et pour l'évaluation de la réponse du myélome multiple. Sensibilité de 90 % : permet une imagerie corps entier. Diagnostic manifestations extramédullaires ++.</td></tr>
<tr><td>Aspect des lésions</td><td>- Ostéoporose (ostéopénie), parfois isolée.
- Lésions ostéolytiques = géodes/lacunes « à l'emporte-pièce » (sans liseré de condensation périphérique) : prédominant dans les zones les plus hématopoïétiques (rachis, côtes, sternum, crâne, extrémités proximales des fémurs et des humérus).
- Fractures, tassement vertébral en galette.
➞ Sans lésion osseuse en radiologie standard dans 10 à 20 % des cas : lésion myélomateuse retrouvée à l'IRM dans 50 % des cas.
➞ Reminéralisation rare sous traitement spécifique (même chez les bons répondeurs).</td></tr>
<tr><td>Myélome symptomatique</td><td colspan="2">- Critères CRAB : . Hypercalcémie > 2,75 mmol/L.
. Insuffisance rénale < 40 ml/min.
. Anémie < 10 g/L.
. Bone : ≥ 2 lésions osseuses.</td></tr>
<tr><td>Myélome indolent</td><td colspan="2">- Pic monoclonale > 30 g/L et/ou plasmocytes médullaires ≥ 10 %, sans atteinte d'organe.
➞ Évolution vers un stade symptomatique avec un délai variable (jusqu'à plusieurs années).</td></tr>
<tr><td>Myélome asymptomatique avec critères de haut risque de progression</td><td colspan="2">- Myélome important à identifier le plus tôt possible car peut bénéficier d'une prise en charge thérapeutique précoce et ainsi limiter le risque de MRE.
- Diagnostic selon 3 critères (SLiM CRAB) : les sFLC : ratio de chaines légères ≥ 100/IRM : présence d'au moins une lésion focales ≥ 5 mm à l'IRM/plasmocytose médullaire : > 60 %.
- Considérés comme des patients à haut risque de progression, nécessitant un traitement.</td></tr>
<tr><td>Plasmocytome solitaire</td><td colspan="2">= Lésion ostéolytique plasmocytaire unique : souvent au niveau de la face, ou parfois atteinte extra-osseuse (VADS (nasopharynx, sinus…), de meilleur pronostic).
- Absence d'infiltration plasmocytaire médullaire des autres sites, Rx et IRM normales.
- Absence ou faible taux d'Ig monoclonale, sans hypogammaglobulinémie.
- Traitement de choix : radiothérapie localisée et/ou exérèse chirurgicale.
➞ Évolution fréquente vers l'apparition de nouvelles lésions lytiques ou un myélome multiple.
- À ne pas confondre avec les plasmocytomes superficiels en lien avec une maladie extramédullaire du myélome : plus fréquente à la rechute, mais pouvant être inaugurale. Atteinte cutanée, pleurale, hépatique… => meilleur examen d'imagerie = TEP scanner.</td></tr>
<tr><td>Selon l'immuno-globuline monoclonale</td><td colspan="2">- Myélome multiple à chaîne légère isolée (15 %) = hypogammaglobulinémie sans pic monoclonal (VS normale, sans hématies en rouleau) : atteinte rénale plus fréquente, pronostic plus péjoratif.
- Myélome multiple type IgD (2 %) : de mauvais pronostic, souvent de type λ.
- Myélome à Ig monoclonale précipitant à basse température (cryoglobuline).
- Myélome non excrétant (Ig cytoplasmique) ou non sécrétant (sans production d'Ig) (2 %).
- Autre (exceptionnel) : myélome biclonal, myélome à IgM ou à IgE.</td></tr>
<tr><td>Myélome ostéo-condensant</td><td colspan="2">= Très rare : associé à une neuropathie sensitivo-motrice, diffuse et progressive, dans 30-50 % des cas (pour 3 % dans la forme habituelle du myélome multiple), voire un syndrome POEMS.</td></tr>
<tr><td>Leucémie à plasmocytes</td><td colspan="2">- Présentation proche d'une leucémie aiguë : anémie et thrombopénie sévère, plasmocytose sanguine > 2 G/L (ou 20 % des leucocytes), hépatosplénomégalie, fièvre.
➞ Souvent à un stade tardif, de pronostic très péjoratif.</td></tr>
<tr><td>PRONOSTIC</td><td colspan="3">- Forme de mauvais pronostic : isotype IgA ou IgD, chaînes légères de type λ, myélome à chaînes légères.
- Score pronostique ISS : . Stade 1 = β2-microglobuline < 3,5 mg/L, albumine ≥ 35 g/L ➞ survie médiane = 62 mois.
. Stade 2 = intermédiaire ➞ survie médiane = 44 mois.
. Stade 3 = β2-microglobuline > 5,5 mg/L ➞ survie médiane = 29 mois.
- Score pronostic R-ISS : selon la β2-microglobulinémie, l'albuminémie, le caryotype et le taux de LDH.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Terrain</td><td>- Âge élevé.</td><td>TTT</td><td>- Chimiorésistance.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Masse tumorale</td><td>- β2-microglobulines élevée.
- Anémie/thrombopénie.
- Lésions lytiques étendues.
- Créatininémie élevée.</td><td>Malignité intrinsèque</td><td>- Anomalie chromosomique : t(4;14) ou del(17p).
- Albumine sérique basse.
- CRP et LDH élevés.
- Cytologie plasmoblastique.</td></tr>
</table>

COMPLICATION	Osseuse			- **Fracture pathologique, tassement vertébral** avec risque de **compression médullaire** ou **radiculaire.** - **Hypercalcémie maligne** (complications cardiaques, neurologiques et digestives).
	Rénale			= **50 %** des patients développent une insuffisance rénale (dont 10 % au diagnostic) : multifactorielle. - IRA avec protéinurie de chaînes légères d'Ig : **néphropathie tubulo-interstitielle à cylindres myélomateux ou NCM** (souvent au cours des myélomes à chaînes légères et des myélomes à IgD). - Protéinurie glomérulaire à albumine : **amylose AL** ou **syndrome de Randall.** - Tubulopathie proximale : **syndrome de Fanconi** (exceptionnel). - Hypercalcémie : **IRA fonctionnelle** sur hypercalcémie aiguë**, néphrocalcinose.** ➙ Indication de **PBR** : • Insuffisance rénale **sans facteur déclenchant.** • **Albuminurie > 1 g/j**, en l'absence de lésion d'amylose/Randall en périphérie. • Bilan lésionnel et évaluation de la réversibilité d'une tubulopathie myélomateuse.
	Infections			= 1re cause de décès : immunodépression par hypogammaglobulinémie polyclonale et/ou neutropénie. - Principalement à **CGP** (**pneumocoque**) et **BGN** : **septicémie**, **pneumopathie**, **méningite**, **urinaire**, **ORL**… - Infections récidivantes.
	Amylose AL			= **5 à 15 %** des cas : dépôt de chaînes légères, le plus souvent **λ**, constituant des structures fibrillaires. - Atteinte : **neuropathie périphérique**, **syndrome néphrotique**, **atteinte cardiaque**, **canal carpien**… - Diagnostic : **biopsie d'organe avec coloration au Rouge Congo** ou **étude immunohistochimique.**
	Hématologique			- **Insuffisance médullaire** par **envahissement** : **anémie**, plus rarement **thrombopénie** ou **neutropénie.** - **Syndrome d'hyperviscosité** (rare : pic très élevé, surtout **IgA dimérique**) : **céphalées, vertiges, somnolence** jusqu'au **coma, hypoacousie, baisse d'acuité visuelle, syndrome hémorragique.** - **Cryoglobulinémie de type 1.**
	Autres			- **Syndrome myélodysplasique** et **leucémie** : secondaire aux alkylants au long cours (rare : 2-3 %). - **Syndrome POEMS** (surtout dans le myélome ostéocondensant) : **Polyneuropathie périphérique**, Organomégalie (**hépatosplénomégalie**), Endocrinienne (**diabète**, **insuffisance surrénalienne**), composant **Monoclonal** (MGUS, plasmocytome ou myélome) et *Skin* (**dépilation**, **hyperpigmentation, œdème**).
COMPLICATIONS RÉNALES	**Tubulopathie myélomateuse**			**= Néphropathie tubulo-interstitielle à cylindres myélomateux** = complication rénale la plus fréquente du myélome (présente chez 30-40 % des malades au diagnostic) : liée à la précipitation intratubulaire de chaînes légères d'Ig monoclonales. Plus fréquente en cas de myélome à chaînes légères et de myélomes à IgD. Facteurs favorisants : - **Hypercalcémie.** - **Déshydratation extracellulaire** (toute cause, fièvre, diarrhée, vomissement, diurétiques, chimiothérapies). - **Infections urinaires.** - **Médicaments** : **.** Néphrotoxique : **aminosides, produit de contraste iodé…** . Modifiant l'hémodynamique rénale : **AINS, IEC, ARA2…**
		Dg		- **IRA** : souvent sévère, isolée (sans hématurie, HTA ni œdème), volontiers révélatrice. - **Protéinurie** : souvent à fort débit (**> 2 g/j** dans 50 % des cas), essentiellement constituée de chaînes légères Ig avec discordance évocatrice entre la BU et le dosage pondérale. - **Dosage pondérale de protéinurie/24 h + EPU** : **pic étroit de globulines**, **albumine < 10 %.** ➙ La présence d'une **albuminurie > 1 g/j** doit faire rechercher une autre cause. - **Immunofixation des protéines urinaires** : chaînes légères monoclonales urinaires. - **Dosage des chaînes légères sériques** : diagnostic peu probable si **< 500 mg/L.**
			PBR	➙ Non systématique si typique : IRA avec protéinurie de chaînes légères.
			Indication	- Suspicion de dépôts tissulaires de chaînes légères monoclonales (amylose AL, Randall…) : si **albuminurie > 1 g/j** ou **manifestations extra-rénales** évocatrices (après autre biopsie tissulaire négative : BGSA…) - **Absence de facteur favorisant.**
			Résultat	- **Cylindres** obstruant la lumière des **tubes distaux et collecteurs** : polychromatophiles après coloration au trichrome de Masson, traits de fracture dans le corps, avec réaction giganto-cellulaire de contact. - **Altérations de l'épithélium tubulaire.** - **Fibrose interstitielle** variable. - IF : fixation d'**Ac anti-chaîne légère** (κ ou λ) au niveau des cylindres.

<table>
<tr><td rowspan="5"></td><td rowspan="2">TTT</td><td colspan="3">➞ Urgence médicale : limiter la précipitation urinaire des chaînes légères.
- Supprimer les facteurs favorisants : normovolémie, correction d'une hypercalcémie, arrêt des traitements favorisants…
- Bicarbonates IV : maintien d'une diurèse abondante > 3L/24 h et alcaline (pH urinaire > 7).
- Hémodialyse en cas d'IRA mal tolérée ou de surcharge volémique ± membrane de dialyse de haute perméabilité permettant une épuration des chaînes légères libres (Myre).
- Chimiothérapie à débuter le plus précocement possible : dexaméthasone à forte dose par voie orale (↘ la synthèse des chaînes légères) + agents ne nécessitant pas d'adaptation rénale = bortézomib si insuffisance rénale, thalidomide voire cyclophosphamide.
➞ Amélioration significative de la fonction rénale dans 50 % des cas, parfois lente.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Amylose AL</td><td colspan="3">= Dépôt extracellulaire de chaînes légères monoclonales (le plus souvent λ) à 95 %, et d'autres protéines (composant amyloïde P) à 5 %, organisé en feuillets β-plissés formant des fibrilles.
- Complique une MGUS dans la majorité des cas et un myélome s'observe dans 5 à 15 % des MM.
- Prédominance masculine, 65 ans.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Dg</td><td>Signes rénaux</td><td>= Manifestation la plus fréquente de l'amylose AL : souvent révélatrice.
- Protéinurie (albuminurie) constante ± syndrome néphrotique dans 1/3 des cas.
- Insuffisance rénale dans 50 % des cas, sans hématurie ni HTA.
- Augmentation de taille des reins malgré l'insuffisance rénale.</td></tr>
<tr><td>Signes extra-rénaux</td><td>- Cardiaque : cardiomyopathie hypertrophique.
- Atteinte hépatique : hépatomégalie, cholestase anictérique.
- Neuropathie périphérique et neuropathie végétative.
- Signes évocateurs : macroglossie, hématomes périorbitaires…</td></tr>
<tr><td>PBR</td><td>➞ Non systématique, à éviter si le diagnostic est porté sur une biopsie d'un tissu plus accessible : glandes salivaires, graisse abdominale, intrarectale…
- Dépôts amyloïdes (≥ 2 colorations positives/3) : biréfringence vert-jaune en lumière polarisée après coloration rouge Congo, métachromasie au cristal violet et fluorescence à la thioflavine T.
- Persistante après test au permanganate de potassium (≠ amylose AA).
- Pouvant intéresser toutes les structures mais prédominant dans les glomérules.
- Initialement mésangiale, oblitère progressivement l'ensemble du floculus.
- Sans corrélation entre le débit de protéinurie et l'abondance des dépôts.
- IF : fixation d'Ac anti-chaîne légère monoclonale (le plus souvent lambda).</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Syndrome de Randall</td><td colspan="3">= Maladie des dépôts de chaînes d'Ig monoclonales (MIDD) : dépôts non amyloïdes d'Ig monoclonales, généralement de chaînes légères isolées (LCDD), plus rarement lourdes (HCDD) ou mixte (LHCDD).
- Peut s'observer pour une prolifération plasmocytaire de faible masse ou un myélome de forte masse.
➞ Pronostic rénal péjoratif : évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Dg</td><td colspan="2">- Atteinte rénale constante et révélatrice : . Insuffisance rénale : de sévérité variable.
. Protéinurie glomérulaire ou syndrome néphrotique.
. Parfois : hématurie microscopique, HTA.
- Atteintes extra-rénales (30 %, peu symptomatique) : hépatique, cardiaque, neurologique.</td></tr>
<tr><td>PBR</td><td>- Atteinte tubulaire constante : épaississement des membranes basales tubulaires.
± Atteinte glomérulaire hétérogènes, jusqu'à la glomérulosclérose nodulaire.
- IF : dépôts de chaînes légères, souvent κ, sur les membranes basales et mésangiale.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Syndrome de Fanconi</td><td colspan="3">= Anomalies des transports tubulaires proximaux : très rare.
- MGUS (le plus souvent kappa) ou myélome, souvent de faible masse tumorale.
- Autres causes : génétique, traitement antirétroviraux.</td></tr>
<tr><td>Dg</td><td colspan="2">- Glycosurie normoglycémique.
- Amino-acidurie généralisée.
- Hypo-uricémie par fuite urinaire.
- Acidose métabolique tubulaire proximale (type 2).
- Diabète phosphaté, ostéomalacie à long terme.
- Hypokaliémie avec kaliurèse inadaptée.
- Insuffisance rénale lentement progressive (50 %).</td></tr>
<tr><td>PBR</td><td>= Lésions des cellules tubulaires proximales (site de réabsorption des chaînes légères).
- Cristaux de chaînes légères (le plus souvent κ) dans le compartiment endolysosomal.</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td>Anti-tumoral</td><td colspan="3">- Alkylant : méphalan, cyclophosphamide.
- Corticoïdes : dexamethasone.
- Immunomodulateur (IMiD, cible la protéine céréblon) (oral) : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide.
- Inhibiteurs du protéasome (IV ou SC) : bortézomib, carfilzomib, ixazomib.
- Ac monoclonaux thérapeutiques anti-CD38 : daratumumab et isatuximab.
➞ En cas d'insuffisance rénale : bortézomib à privilégier, thalidomide possible.</td></tr>
</table>

	Indication		= Uniquement en cas de myélome multiple symptomatique (critère CRAB ou critères biologiques). **< 65 ans** : • Traitement d'induction : **bortézomib** + **thalidomide** + **dexaméthasone** + **daratumumab (anticorps monoclonal anti CD38).** • Consolidation : **méphalan** à forte dose + **autogreffe de cellules souches.** • ± Traitement d'entretien par **lénalidomide.** **> 65 ans** (non éligible à l'autogreffe) : protocoles associant différentes chimiothérapie conventionnelle par **dexaméthasone** + **thalidomide/lénalidomide, daratumumab , bortézomib, melphalan..**
	EI	Lénalidomide/ Pomalidomide (PO)	Thromboses. Cytopénies.
		Thalidomide (PO)	- **Neuropathie périphérique.** - **Neutropénie.** - **Risque thromboembolique** élevé : prévention par **HBPM** ou **aspirine.** - **Effet tératogène** majeur : contraception obligatoire.
		Bortézomib (SC)	- **Neuropathie périphérique** dose-dépendante (diminué par voie SC). - Autres : **thrombopénie**, **asthénie, troubles digestifs, hypotension.**
		Carfilzomib (IV)	Insuffisance cardiaque. Insuffisance rénale. HTA.
		Méphalan (PO ou IV)	- **Myélodysplasie**, **alopécie**, **trouble des phanères**, **nausées/vomissements**, **mucite.**
		Daratumumab (IV)	Réaction à la première perfusion.
	TTT symptomatique	Anémie	- **Transfusions.** - **EPO recombinante.**
		Infection	- **Antibiothérapie précoce** (en évitant les antibiotiques néphrotoxiques). - Prévention : . **Vaccination antipneumococcique** et **antigrippale.** . **Immunoglobulines polyvalentes** parfois utilisées.
		Atteinte osseuse	- **Bisphosphonates** au long cours : injection IV 1 fois/mois. - Dénosumab. - **Supplémentation en vitamine D et calcium.**
		Douleur osseuse	- **Antalgique** de palier adapté, en évitant les AINS. - **Radiothérapie localisée** sur un site douloureux malgré chimiothérapie.
		Lésion à haut risque de fracture	= Fémur ou humérus : . **Chirurgie préventive** : **enclouage centromédullaire.** . **Radiothérapie localisée.** = Vertèbre : cimentoplastie ou kyphoplastie.
		Épidurite ou compression médullaire	= Urgence : IRM médullaire → avis neurochirurgical. - **Laminectomie décompressive** ± suivie d'une **radiothérapie.** - **Radiothérapie + dexaméthasone** à forte posologie.
		Hypercalcémie	= Urgence thérapeutique : **hydratation, bisphosphonates, corticoïdes**
	Évolution sous traitement		- Médiane de survie = **8 à 10 ans** chez les patients < 65 ans, **5 à 6 ans** chez les patients > 65 ans.
		Réponse thérapeutique partielle	- Définition : **↘ > 50 %** du taux d'Ig monoclonale sérique. et/ou **↘ > 90 %** de l'excrétion urinaire des chaînes légères.
		Réponse thérapeutique complète	- Normalisation de la plasmocytose médullaire. - Disparition du composant monoclonal **en immunofixation.**
		Phase de plateau	= Diminution de l'activité proliférante de la tumeur : durée variable (12 à 18 mois), toujours suivie d'une rechute. → Arrêt de la chimiothérapie par alkylant.
		Rechute	- En moyenne **1 à 4 rechutes** entre le diagnostic et le décès. → Reprise de la chimiothérapie : réponses plus rares et plus courtes.
	En 2de intention		- **2e autogreffe** possible chez les patients éligibles. - **Daratumumab** = Ac monoclonal anti-CD38 : si non utilisé antérieurement.
	Myélome asymptomatique		- **Abstention thérapeutique.** - Surveillance clinique et biologique rapprochée → traitement si symptomatique.

SYNDROME D'HYPERVISCOSITÉ SANGUINE

= Altération de la fluidité sanguine ou plasmatique entraînant un défaut d'oxygénation tissulaire.
- **Hyperviscosité sanguine** = liée à **hypergammaglobulinémie monoclonale** ou **polyclonale** : **myélome, Waldenström…**
- **Hyperviscosité cellulaire =** liée à une élévation des éléments figurés du sang **: leucémie aiguë hyperleucocytaire** (leucostase : LAM5 principalement), **polyglobulie, LLC.**

DG	C	- Triade : • **Saignement cutanéo-muqueux** : épistaxis, gingivorragie, atteinte cutanée… • **Troubles visuels** : baisse d'acuité visuelle, diplopie. • **Manifestations neurologiques** : céphalées, vertiges, acouphène, ataxie, chorée, déficit focal, voire trouble de la conscience, jusqu'au coma. - **Manifestation thrombotique.** - Autres manifestations : **asthénie, faiblesse musculaire, insuffisance cardiaque à haut débit.**
	PC	- Anomalies biologiques : . ↗ **VS** sans syndrome inflammatoire. . **Hémodilution** : fausse anémie, fausse hypoprotidémie. . Frottis : **rouleaux d'hématies.** - **FO ++** : aspect très évocateurs avec vaisseaux dilatés, tortueux, hémorragies en flammèche et OVCR fréquente. - **Mesure de la viscosité sanguine** (rarement réalisée).
TTT		➙ Urgence thérapeutique : réduction rapide de la viscosité sanguine. - Traitement étiologique. - Éviter la déshydratation. - **Échange plasmatique** en cas de signes neurologiques, saignement non contrôlé, de signes respiratoires ou de manifestation thrombotique.

GAMMAPATHIE MONOCLONALE

Gammapathie monoclonale = présence dans le sang d'une Ig ou partie d'Ig (surtout chaînes légères) monoclonales.

DD		- **Protéine non Ig** : protéine de l'inflammation (haptoglobine… ➙ α2), transferrine et fibrinogène (➙ β). - **Hypergammaglobulinémie polyclonale** : bande large.
ÉTIOL	**MGUS** 60 %	= **Gammapathie monoclonale de signification indéterminée** : pic monoclonal < 30 g/L. - Très fréquent : 1 % de la population entre 60 et 70 ans, jusqu'à 10 % des sujets âgés > 80 ans. - Diagnostic d'élimination : bilan clinique et biologique normal et **pic stable pendant 1 an.** - **Absence d'IgD** ou de **chaînes légères libres** (presque toujours malin). - Transformation maligne (myélome ou Waldenström) dans 10 % des cas : risque = **1 %/an.** - **Surveillance à vie** tous les 6 mois/1 an : clinique et biologique (NFS, créatininémie, calcémie, EPS).
	Myélome 20 %	= **Infiltration plasmocytaire médullaire.** - Généralement IgG, IgA ou à chaînes légères.
	Maladie de Waldenström	= **Lymphome lymphoplasmocytaire** : infiltration lymphoplasmocytaire. - **Ig monoclonale d'isotype M** : pic en β ou en γ-globulines. - **Syndrome tumoral** : **ADP, splénomégalie.** - **Cytopénie.** - Pathologie liée à l'IgM : . **Hyperviscosité sanguine.** . **Agglutinine froide.** . **Amylose.** . **Anémie auto-immune, thrombopénie auto-immune.** . **Cryoglobuline.** . **Neuropathie périphérique à anti-MAG.**
	Maladies des dépôts	- **Amylose AL** : dépôts de chaînes légères (habituellement λ), primitive ou 2ndr à un myélome. - **Maladie des chaînes légères** (**syndrome de Randall**) : dépôts non amyloïdes de chaînes légères (habituellement κ) avec atteinte rénale prédominante. - **Maladie des chaînes lourdes** : synthèse incomplète de chaînes lourdes d'Ig, sans chaînes légères.
	Autres	- **Hémopathie maligne** autre : surtout **lymphoïde** (**leucémie lymphoïde chronique** ou **lymphome**). - **Cancer solide.** - **Infection.** - **Maladie auto-immune** : **Gougerot-Sjögren**… - **Immunodépression.** - **Hépatopathie.** - **Cryoglobulinémie**, **maladie chronique des agglutinines froides.**
CAT	1er bilan	- Recherche de symptôme biologique : **NFS, créatininémie, calcémie** (si IgG ou IgA), **LDH** (si IgM). - Caractérisation de la gammapathie monoclonale : **immunoélectrophorèse des protéines sanguines**, **dosage des chaînes légères**, **protéinurie/24 h ± immunoélectrophorèse des protéines urinaires.** ➙ Eliminer un **myélome multiple** : **symptomatique** (critère CRAB) ou **indolent** (pic > 30 g/L).

	Pic monoclonal < 30 g/L sans symptômes	Risque faible	Type **IgG** Pic **< 15 g/L**	**Ratio κ/λ normal**	= **MGUS :** . Aucun bilan complémentaire. . Suivi clinique et biologique tous les 6 mois.
		Risque intermédiaire/ élevé	Type **IgA** ou **IgM** Pic **> 15 g/L**	**Ratio κ/λ anormal**	- Bilan : . **Myélogramme.** . **Rx osseuses, CRP, LDH, β2-microglobuline.** - Si bilan normal = **MGUS** : suivi clinico-biologique.
	➝ **Critères HAS 2017** : avis spécialisé si **IgG > 15 g/L**, si **IgA ou IgM > 10 g/L**, chez le **sujet < 60 ans** ou si ↗ **du pic de 25 %.**				